

폴록사머 및 프로필렌글리콜을 이용한 클로트리마졸 고형 좌제의 물리화학적 특성

현경희 · 오유경* · 김정애 · 공경환 · 김지현 · 양준호 · 배명수 · 김호동
이종달 · 장현욱 · 용철순** · 최한곤‡

영남대학교 약학대학, *포천중문의대
(2005년 2월 16일 접수 · 2005년 3월 16일 승인)

Physicochemical Characterization of Clotrimazole-Loaded Solid Suppository Using Poloxamer and Propylene Glycol

Jing Ji Xuan, Yu-Kyoung Oh*, Jung-Ae Kim, Kyung Hwan Gong, Ji Hyun Kim,
Joon-Ho Yang, Myung-Soo Bae, Ho-Dong Kim, Jong-Dal Rhee,
Hyeun Wook Chang, Chul Soon Yong** and Han-Gon Choi‡

College of Pharmacy, Yeungnam University, 214-1, Dae-Dong, Gyongsan 712-749, Korea
*Department of Microbiology, College of Medicine, Pochon CHA University, Kyonggi-do 487-800, Korea
(Received February 16, 2005 · Accepted March 16, 2005)

ABSTRACT—To develop a clotrimazole-loaded solid suppository with poloxamer and propylene glycol, the melting points of various formulations composed of poloxamer 188 (P 188) and propylene glycol were investigated. The dissolution study of clotrimazole delivered by the suppository composed of P 188 and propylene glycol was performed. The mixtures composed of P 188 and propylene glycol were homogeneous. Propylene glycol affected the melting points of poloxamer mixtures. In particular, the mixture [P 188/propylene glycol (70/30%)] with the melting point of about 32°C was a solid form at room temperature and instantly melted at physiological temperature. Furthermore, propylene glycol affected greatly the dissolution rates of clotrimazole from the suppository. Dissolution mechanism analysis showed the dissolution of clotrimazole was proportional to the time. Our results indicated that the solid suppository with P 188 and propylene glycol would be a candidate of rectal dosage form for clotrimazole.

Key words – clotrimazole, propylene glycol, poloxamer 188, suppository, melting point

폴리에틸렌글리콜 (polyethylene glycol, PEG)을 기제로 하는 기존 고형 좌제는 상대적으로 높은 용점 때문에 직장 에서 서서히 녹거나 연화되는 경향이 있으므로 직장 점막 에서 빨리 흡수되지 않는다.¹⁻⁴⁾ 또한, 이 고형 좌제는 대장 말단으로 이행되어 약물이 간초회통과효과를 받을 우려가 있다.^{1,5,6)}

이런 문제를 해결하기 위하여 좌제 기제가 실온에서 고형 이고 체내온도에 의해 즉시 녹을 수 있으며 대장으로 이행 되는 것을 방지하기 위하여 생체부착성을 가질 수 있는 새 로운 좌제 기제가 개발되었다.⁷⁾ Yong 등⁷⁾은 좌제 기제로 용점이 30 – 36°C이고 생체부착성을 가지는 용점이 15°C인 폴록사머 124 (P 124) 및 용점이 55°C인 폴록사머 188 (P 188)의 혼합물을 사용하여 새로운 좌제 기제를 개발하였다.

그러나 폴록사머 중 P 188은 적당한 생체부착성,^{5,6)} 낮은 독 성⁸⁾ 및 피부 발적성,⁹⁾ 용이한 약물 용출성^{9,10)} 등 많은 장점을 가지고 있으나 P 124의 경우에는 인체에 경구나 직장 등 체강으로 투여할 경우 독성을 나타내기 때문에 좌제 기제의 제품화에 문제성을 나타낸다.

따라서 본 연구에서는 P 124 대신 독성의 문제성을 가지고 있지 않는 프로필렌글리콜 (propylene glycol)을 사용하여 새로운 좌제 기제를 개발하고자 하였다. 즉, 프로필렌글리콜 및 P 188을 여러 조성으로 혼합하여 용점을 조사하고 여기에 클로트리마졸을 첨가하여 새로운 질 좌제를 제조하고 용출을 조사하였다. 여기에서 모델약물로 선정된 클로트리마졸 은 현재 질 좌제의 약물로 많이 사용되고 있다.^{11,12)}

실험 방법

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
†Tel : 053)810-2812, E-mail : csyong@yu.ac.kr
‡Tel : 053)810-2813, E-mail : hangon@yu.ac.kr

원료 및 기기

클로트리마졸 및 프로필렌글리콜은 한국유나이티드 제약

(조치원, 대한민국)에서 공급을 받았으며 폴록사머 P 188은 BF Goodrich (Bresville, OH, 미국)에서 구입하였다. 반투막 튜브 (Spectra membrane tubing No.1; cut off 1,200)는 Spectrum Medical Industries Inc. (Los Angeles, CA, 미국)에서 아세트니트릴과 메탄올은 Aldrich (Milwaukee, WI, 미국)에서 구입하였다.

고형 좌제의 제조 및 용점 측정

P 188 및 프로필렌글리콜의 여러 조성을 혼합하고 55°C로 가온하여 녹이고 클로트리마졸을 서서히 첨가하며 균질하게 혼합하였다. 이 혼합물을 특별히 제작한 좌제틀에 붓고 실온으로 냉각하여 클로트리마졸 함유 고형 좌제를 제조하였다. 이 고형 좌제를 10°K/min의 상승온도로 DSC (Netzsch, Model 200, Germany)를 사용하여 용점을 측정하였다.^{12,13)}

용출시험

폴록사머 고형 좌제 [클로트리마졸/고형 좌제 기체(2.5/97.5%)] (5 g)을 반투막 튜브에 넣고 양 튜브의 끝은 실로 묶어 새지 않도록 하였다. 이 튜브를 인산완충용액 (0.01 M, pH 4.4) 400 ml에 담근 후 100 rpm으로 36.5°C에서 정해진 시간에 시료 5 ml를 채취하고 밀리포아여과기로 여과한 다음 UV 254 nm에서 자외선 측정기 (Philips, Model PU 8730, Germany)에서 정량하였다.^{9,14)}

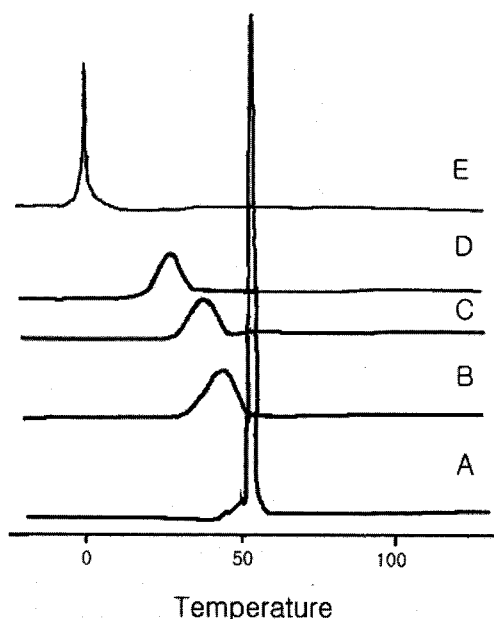


Figure 1—DSC curves: (A) P188/propylene glycol (100/0%); (B) (80/20%); (C) (70/30%) (D)(50/50%); (E) (0/100%).

결과 및 고찰

좌제 혼합물은 P 188/프로필렌글리콜 (100/0%, w/w), (80/20%), (70/30%), (50/50%) 및 (0/100%)을 각각 혼합하고 가열함으로써 쉽게 제조되었다. Figure 1의 DSC 곡선을 보면 A [P188/프로필렌글리콜 (100/0%)]에서 관찰되는 50°C 근처의 좁은 피이크는 B [P 188/프로필렌글리콜 (50/50%)], C [(30/70%)] 및 D [(20/80%)]는 낮은 온도로 전이되고 있으며 비교적 넓은 피이크로 변경됨을 볼 수 있다. 또한 혼합물에서는 프로필렌글리콜 및 P 188의 특정 피이크가 나타나지 않는 것으로 보아 비균질하지 않고 균질한 것으로 보인다.¹³⁾ 또한, 폴록사머 혼합물 A [P188/프로필렌글리콜 (100/0%)], B [(80/20%)], C [(70/30%)], D [(50/50%)] 및 E [(0/100%)]의 용점은 각각 55, 45, 32, 10 및 -15°C이었다.⁷⁾ 이런 결과를 토대로 보면 프로필렌글리콜은 폴록사머 혼합물의 용점에 상당히 영향을 주고 있음을 알 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 좌제 혼합물 C [P188/프로필렌글리콜 (70/30%)]가 용점이 32°C이기 때문에 실온에서는 고상이고 체내온도에서는 신속히 녹을 확률이 있으므로 새로운 고형 좌제 기제로 선정된 바가 있다.

폴록사머 P 188/프로필렌글리콜의 비율이 폴록사머 고형

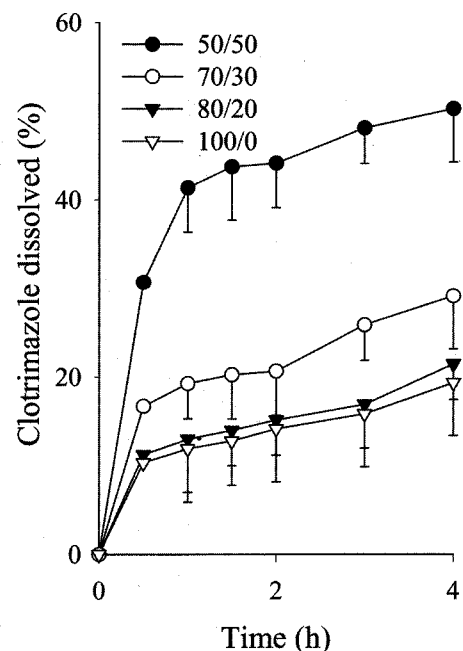


Figure 2—Effect of propylene glycol on the dissolution of clotrimazole from various suppositories. The suppository bases of various suppositories were composed of [P188/propylene glycol (100/0%)], [(80/20%)], [(70/30%)] and [(50/50%)], respectively. Each value represents the mean±S.E. (n=6).

좌제에서 클로트리마졸의 용출율에 어떻게 영향을 주는지 알아보기 위하여 좌제 기재 혼합물 P 188/프로필렌글리콜 (100/0%, w/w), (80/20%), (70/30%) 및 (50/50%)에 클로트리마졸 2.5%를 함유시켜 제조한 4개의 고품 좌제의 용출시험을 거행하였다 (Figure 2).

먼저 본 용출 실험에 앞서서 클로트리마졸을 반투막에 넣고 좌제의 용출시험과 동일한 조건에서 용출시험을 수행한 결과 약물은 30 분내에 100% 용출되는 것으로 보아 반투막은 약물의 용출에 영향을 주지 않음을 확인하였다. 클로트리마졸 고품 좌제 중 프로필렌글리콜의 함량이 증가할수록 용출속도 및 용출율이 증가하는 경향을 보였으며 P 188/프로필렌글리콜 (50/50%)를 함유하는 좌제가 유의성있게 가장 높은 용출율을 나타내었다. 이런 결과로서 프로필렌글리콜은 용출율에 많은 영향을 줄 수 있었다. 클로트리마졸 고품 좌제 중 P 188/프로필렌글리콜 (50/50%)를 함유하는 좌제의 높은 용출율은 이 좌제가 낮은 용점 때문에 생체 온도 즉, 36.5°C에서 액상으로 남아 있고 용출용매에 의해 쉽게 젤화되기 때문이라고 사려된다.^{9,14)}

클로트리마졸의 용출 메카니즘은 다음과 같은 Peppas가 제시한 식을 사용하여 해석하였다.¹⁵⁾

$$Mt/M = k t^n \tag{1}$$

$$\log (Mt/M) = \log k + n \log (t) \tag{2}$$

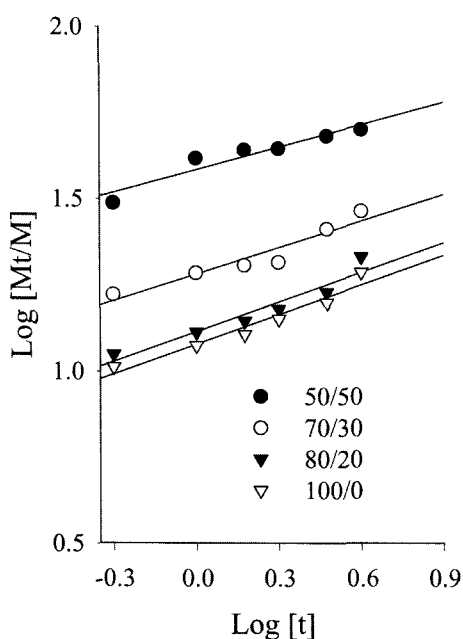


Figure 3—Dissolution kinetics of clotrimazole. Logarithm of dissolved fractions of clotrimazole was plotted against logarithm of time.

Table I—Dissolution Kinetic Parameters

P188/ propylene glycol	Release exponent, n	Kinetic constant, k (%/hr ⁿ)	Correlation coefficient, r
50/50%	1.057	4.870	0.958
70/30%	1.057	3.600	0.963
80/20%	0.981	3.045	0.951
100/0%	0.951	2.936	0.927

여기에서 Mt/M는 시간 t에서의 약물의 용출율이며 k는 용출정수이고 n은 용출메카니즘의 지표이다. n의 값이 1에 가까우면 0차 용출속도이고 0.5에 가까우면 Fickian 확산 (Higuchi 모델)에 의한 1차 용출이다. 또한 k의 값이 크면 용출율은 크다. log (t)에 대한 log (Mt/M)을 그래프를 그리면 (Figure 3) 절편과 기울기에서 n 및 k의 값을 구할 수 있었다 (Table I). Table I에서 n값이 1에 가까운 것으로 보아 폴록사머 고품 좌제로부터의 클로트리마졸의 용출율은 0차 용출속도임을 알 수 있다.⁹⁾ 또한, 직선의 기울기가 거의 일정한 것으로 보아 프로필렌글리콜 및 P 188의 양은 용출 메카니즘에 거의 영향을 주지 않음을 알 수 있다.¹⁶⁾ 또한, Table I에서 k값이 프로필렌글리콜의 양이 증가하면 증가할 수록 커지는 것으로 보아 프로필렌글리콜은 용출율을 증가시킨다는 것을 알 수 있었다.

결 론

P 188 70% 및 프로필렌글리콜 30%로 구성된 좌제 기재 혼합물은 용점이 32°C로서 실온에서 고상이고 체내에서 즉시 녹기 때문에 클로트리마졸 질 제제로서의 개발할 가능성을 가지고 있으며 앞으로의 연구 계획은 클로트리마졸 고품 좌제의 체내동태 및 독성 시험을 수행하여 새로운 클로트리마졸 고품 좌제를 개발하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 2004년 한국학술진흥재단의 지원 (KRF-2004-005-E00003) 및 산업자원부 지혁혁신 인력양성사업 (KITF 00-B-106-108)으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) C.H. Huang, T. Tokumura, Y. Machida and T. Nagai, Formulation of double-layered suppository for prolonged stay in lower rectum, *Yakuzaigaku*, **47**, 42-48 (1987).
- 2) A.H. Burstein, K.M. Fisher, M.L. McPherson and C.A.

- Roby, Absorption of phenytoin from rectal suppositories formulated with a polyethylene glycol base, *Pharmacotherapy*, **20**, 562-567 (2000).
- 3) C.J. Eboka, R.S. Okor, J.O. Akerele and S.O. Aigbavboa, Kinetics of absorption and elimination of ofloxacin in humans after oral and rectal administrations, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **22**, 217-220 (1997).
 - 4) A. Nagatomi, M. Mishima, O. Tsuzuki, S. Ohdo and S. Higuchi, Utility of a rectal suppository containing the antiepileptic drug zonisamide, *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 892-896 (1997).
 - 5) C.K. Kim, S.W. Lee, H.G. Choi, M.K. Lee, Z.G. Gao and I.S. Kim, Trials of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository in human subjects, *Int. J. Pharm.*, **174**, 201-207 (1998).
 - 6) H.G. Choi, J.H. Jung, J.M. Ryu, S.J. Yoon, Y.K. Oh and C.K. Kim, Development of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository, *Int. J. Pharm.*, **165**, 33-44 (1998).
 - 7) C.S. Yong, Y.K. Oh, J.A. Kim, Y.I. Kim, S.M. Park, J.H. Yang, J.D. Rhee and H.G. Choi, Development of poloxamer-based solid suppository containing diclofenac sodium, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**(2), 91-94 (2004).
 - 8) M.O. Yun, H.G. Choi, J.H. Jung and C.K. Kim, Development of thermoreversible insulin liquid suppository with sodium salicylate, *Int. J. Pharm.*, **189**, 137-145 (1999).
 - 9) H.G. Choi, Y.K. Oh and C.K. Kim, In-situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: enhanced bioavailability, *Int. J. Pharm.*, **165**, 23-32 (1998).
 - 10) S. Miyazaki, T. Nakamura, C. Yokouchi and M. Tanaka, Effect of pluronic gels on the rectal absorption of indomethacin in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1243-1248 (1987).
 - 11) J.Y. Chang, Y.K. Oh, H.G. Choi, Y.B. Kim and C.K. Kim, Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int. J. Pharm.*, **241**, 155-163 (2002).
 - 12) E.M. Abdel-Moety, A.A. Alamein, F.I. Khattab, K.M. Kekani, Chromatographic determination of clotrimazole, ketoconazole and fluconazole in pharmaceutical formulations, *Farmaco*, **57**, 931-938 (2002).
 - 13) H.G. Choi, B.J. Lee, C. Yong, J.D. Rhee, J.H. Han, M.K. Lee, K.M. Park and C.K. Kim, Terfenadine- β -cyclodextrin inclusion complex with the anti-histaminic activity enhancement, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 1259-1263 (2001).
 - 14) M. Iwata K. Takayama, Y. Takahashi, Y. Obata, Y. Machida, T. Nagai and S. Shirotake, Effect of temperature on drug release and drug absorption in mixed type diclofenac sodium suppositories, *Yakugaku Zasshi (Japan)*, **119**, 170-177 (1999).
 - 15) N.A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug from release polymers. *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 110-111 (1985).